

PCT/Hu2004/1000082

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D. 06 SEP 2004

WIPO PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0302449

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest,

Magyarországon

2003. 08. 04. napján 29047/03 iktatószám alatt,

8-Klór-2,3-benzodiazepin-származékok

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

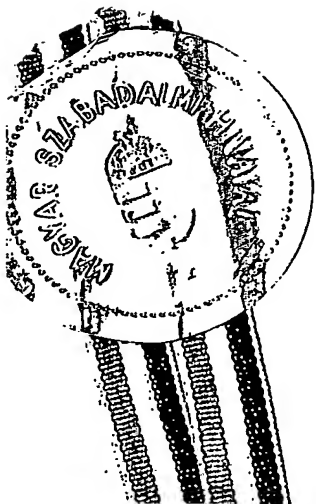
Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2004. év 08. hó 05. napján

Szabó Emilné

A kiadmány hitelül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



P 0 3 0 2 4 4 9

2003-08-04

~~2003-08-04~~

ELSŐBBSEGI PÉLDÁNY

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

8-KLÓR-2,3-BENZODIAZEPIN-SZÁRMAZÉKOK

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

Feltalálók - később közöljük

Bejelentés napja: 2003.08.04.

Találmányunk (I) általános képletű 8-klór-2,3-benzodiazepin-származékokra
(mely képletben

R jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport, vagy -NH-R¹ általános képletű csoport, ahol

R¹ jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú cikloalkil-csoport)

és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóira vonatkozik.

Ismeretes, hogy a 2,3-benzodiazepinek anxiolitikus, antidepresszáns, görcsgátló, izomrelaxáns és neuroprotektív hatással rendelkeznek (pl. HU 155572, HU 179018, HU 191698, HU 191702, HU 195788, HU 206719, WO/01422 stb.).

Ismeretes továbbá, hogy bizonyos 2-,3-benzodiazepin-származékok hatásukat az AMPA receptor nem-kompetitív módon történő gátlásával fejtik ki [Donovan S. D. et. al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 271, 25-29, (1994)].

Ismeretes, hogy az AMPA típusú glutamát receptorok a központi idegrendszer akut és krónikus megbetegedéseiben fontos szerepet játszanak; ezért az AMPA receptorok gátlásával izomrelaxáns, neuroprotektív és görcsgátló hatás érhető el.

Találmányunk tárgya

- (I) általános képletű 8-klór-2,3-benzodiazepin-származékok és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik;
- eljárás e vegyületek előállítására;
- a fenti eljárásnál felhasználható új közbenső termékek;
- a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és eljárás ezek előállítására;
- a fenti vegyületek felhasználása AMPA/kainát receptor gátló vegyületek adagolásával kezelhető központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére

vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, valamint e betegségek kezelésére és megelőzésére.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:

Az „kis szénatomszámú alkil-csoport” kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, telített, 1-6 szénatomos, előnyösen 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-csoport stb.)

A “kis szénatomszámú cikloalkil-csoport” kifejezés 3-7 szénatomot tartalmazó gyűrűs szénhidrogén-csoportokra vonatkozik (ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport stb.)

A “gyógyászati alkalmas savaddíciós sók” kifejezésen gyógyászati szempontból alkalmas savakkal képezett, az (I) általános képletű alap-vegyület biológiai tulajdonságait hordozó sók értendők. A sóképzéshez szervetlen vagy szerves savak egyaránt felhasználhatók (így pl. sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, salétromsav, hangyasav, ecetsav, tejsav, almasav, borkősav, borostyánkősav, citromsav, maleinsav, fumársav, toluolszulfonsav, benzolszulfonsav és más hasonló savak).

A találmány szerinti vegyületek egyik csoportját képezik az R helyén kis szénatomszámú alkil-csoportot, előnyösen 1-4 szénatomos alkil-csoportot, különösen előnyösen metil-vagy etil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati alkalmas sóik.

A találmány szerinti vegyületek másik csoportját képezik az R helyén -NH-R^1 csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, különösen

előnyösen metil- vagy ciklopropil-csoport, és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói.

A találmány szerinti vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbiak:

1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-metil-amid;

1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-ciklopropil-amid;

3-acetil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin; és

3-propionil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű vegyületek (mely képletben

R jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport vagy -NH-R^1 általános képletű csoport, ahol

R^1 jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú cikloalkil-csoport)

és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik előállítására, oly módon, hogy

- a) valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R jelentése a fent megadott) redukálunk; vagy
- b) R helyén -NH-R^1 általános képletű csoportot (ahol R^1 jelentése a fent megadott) tartalmazó (I) általános képletű vegyületek - azaz (III) általános képletű vegyületek (ahol R^1 jelentése a fent megadott) - előállítása esetén, valamely (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben Y jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport vagy kilépő csoport) valamely (V) általános képletű aminnal reagáltatunk (ahol R^1 jelentése a fent megadott),

és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk.

A találmányunk tárgyát képező a) eljárás szerint valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R jelentése a fent megadott) redukálunk. A redukciót az irodalomban leírt, önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. Az eljárás egyik fogatosítási módja szerinti katalitikus hidrogénezést hajtunk végre. Katalizátorként pl. Raney-nikkelt vagy hordozóra felvitt palládiumot vagy platíniumot alkalmazhatunk. Katalitikus redukció esetén hidrogén forrásként hidrogént, hidrazint, hidrazin-hidrátot, hangyasavat, trialkil-ammónium-formiátokat vagy alkálifém-formiátokat alkalmazhatunk. Redukálószerként továbbá ón(II)-kloridot vagy nátrium-ditionitot alkalmazhatunk.

A találmányunk tárgyát képező b) eljárás szerint valamely (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű aminnal történő reagáltatással (III) általános képletű vegyületté - azaz R helyén -NH-R^1 csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté - alakítunk. A (IV) általános képletű vegyületekben Y jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport vagy kilépő csoport. A kilépő csoport előnyösen halogénatom (pl. bróm vagy jód) ariloxi-csoport (pl. adott esetben helyettesített fenoxi-csoport, előnyösen fenoxi-csoport) vagy kis szénatomszámú alkoxi-csoport (pl. metoxi-, etoxi-csoport stb.) lehet. Az eljárást az irodalomban leírt, önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el [Houben-Weyl: Amine, XI. kötet, Georg Verlag, Stuttgart, (1957); S. Patai: The chemistry of amine group, Interscience Publishers, (1968)].

A reakciót protikus oldószerben (előnyösen kis szénatomszámú alkanolok, különösen előnyösen etanol) vagy az (V) általános képletű amin fölöslegében végezhetjük el. A reakciót -20°C és 150°C közötti hőmérsékleten, előnyösen $20-60^{\circ}\text{C}$ -on hajthatjuk végre.

A kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sókká alakíthatjuk. A sóképzést önmagában ismert módon

végezhetjük el. Az (I) általános képletű vegyület inert szerves oldószerrel képezett oldatához hozzáadjuk a sóképzéshez felhasznált szervetlen vagy szerves savat, vagy a sóképzéshez felhasznált sav inert szerves oldószerrel képezett oldatát alkalmazzuk.

A találmány szerinti eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű vegyületek újak.

Találmányunk tárgya továbbá (II) általános képletű vegyületek (mely képletben R jelentése a fent megadott).

Találmányunk tárgya továbbá (VIII) általános képletű vegyületek (mely képletben Y jelentése kilépő csoport).

Találmányunk tárgya továbbá eljárás (II) általános képletű vegyületek előállítására (ahol R jelentése a fent megadott) oly módon, hogy a (VII) képletű vegyületet az Y csoport bevitelére képes reagenssel hozzuk reakcióba; majd a kapott (VIII) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű aminnal reagáltatjuk.

Az eljárás első lépésében a (VII) képletű 2,3-benzodiazepinből (VIII) általános képletű vegyületeket állítunk elő (ahol Y jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport vagy kilépő csoport) oly módon, hogy a (VII) képletű vegyületet az Y csoport bevitelére képes reagenssel hozzuk reakcióba. Y jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport vagy kilépő csoport. A kilépő csoport előnyösen halogénatom (pl. bróm vagy jód) ariloxi-csoport (pl. adott esetben helyettesített fenoxi-csoport, előnyösen fenoxi-csoport) vagy kis szénatomszámú alkoxi-csoport (pl. metoxi-, etoxi-csoport stb.) lehet. Az eljárást önmagukban ismert, az irodalomban leírt módszerekkel végezhetjük el [Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Carbonsäure und Carbonsäure-derivative, Band E5; S.

Patai: The chemistry of amides, Interscience Publishers, (1970)]. Így Y helyén kilépő csoportként fenoxi-csoportot tartalmazó az acilezést előnyösen klórhangyasav-fenil-észterrel, bázis (előnyösen szerves bázisok, mint pl. trietil-amin) jelenlétében, a reakcióelegy forráspontján hajthatjuk végre. Az Y helyén alkil-csoportot, tartalmazó vegyületek esetében a reakciót előnyösen a megfelelő karbonsavanhidriddel (pl. ecetsavanhidrid, propionsavanhidrid) 100-150°C-on végezhetjük el. A karbonsavanhidrid a reakcióközeg szerepét is betölti, külön oldószerre általában nincs szükség.

A kapott (VIII) általános képletű vegyületet ezután valamely (V) általános képletű aminnal hozzuk reakcióba. A reakciót a (IV) általános képletű vegyületek és az (V) általános képletű aminok reakciója kapcsán leírt módon hajthatjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületek - mint már említettük - értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek és különösen AMPA/kainát receptor gátló vegyületek adagolásával kezelhető központi rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók. Ezek közül az alábbi indikációkat említjük meg: epilepszia, izomspaszticitással járó kórképek, stroke, agyi és gerincvelő sérüléssel járó balesetek, sclerosis multiplex, Guillain-Barre szindróma, motoneuron betegség (ALS), Parkinson kór, egyéb neurodegeneratív betegségek.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet (ahol R jelentése a fent megadott) vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és inert szilárd vagy folyékony hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat és kívánt esetben további gyógyászati hordozóanyagokat tartalmaz.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás a fenti gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet vagy

gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal és kívánt esetben további gyógyászati hatóanyagokkal összekeverünk és a keveréket galenikus készítménnyé alakítjuk.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel állíthatók elő:

A találmány szerinti gyógyászati készítmények orálisan (pl. tabletta, bevonatos tabletta, kapszula, drazsé, oldat, szuszpenzió vagy emulzió), parenterálisan (pl. intravénás, intramuszkuláris vagy intraperitoneális injekciós oldat), rektálisan (pl. kúp) vagy helyi úton (pl. kenőcs) alkalmazható formában állíthatók elő. A szilárd vagy folyékony gyógyászati készítmények előállítása a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel történik.

Az orálisan alkalmazható szilárd gyógyászati készítmények kötőanyagokat (pl. zselatin, szorbit, polivinilpirrrolidon stb.), hordozóanyagokat (pl. laktóz, glükóz, keményítő, kalcium-foszfát), tablettázási segédanyagokat (pl. magnézium-sztearát, talkum, polietilén-glikol, szilíciumdioxid stb.) és nedvesítőszeret (pl. nátrium-lauril-szulfát) tartalmazhatnak.

Az orálisan beadható gyógyászati készítmények pl. oldatok, szuszpenziók vagy folyékony emulziók lehetnek, amelyek pl. szuszpendálószeret (pl. zselatin, karboxi-metil-cellulóz stb.), emulgeálószeret (pl. szorbitán-monooleát stb.), oldószeret (pl. víz, olajok, glicerin, propilénglikol, etanol) és tartósítószeret (pl. p-hidroxi-benzoészav-metil-észter stb.) tartalmazhatnak.

A parenterálisan beadható gyógyászati készítmények általában a hatóanyag vízzel vagy izotóniás konyhasó oldattal képezett steril oldatai.

A rektálisan beadható készítmények (pl. kúpok) a hatóanyagot valamely kúpalapanyagban (pl. kakaóvaj stb.) diszpergált formában tartalmazzák.

A gyógyászati készítmények a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel állíthatók elő. Az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal és segédanyagokkal összekeverjük és galenikus formára hozzuk. A gyógyászati készítményformák és előállításuk pl. az alábbi irodalmi helyről ismert: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., Easton, USA, (1990).

A találmány szerinti gyógyászati készítmények általában 0,1-95,0 tömeg % (I) általános képletű vegyületet, gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját vagy kvaterner ammónium-származékát tartalmazznak. Az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa több tényezőtől (pl. a hatóanyag aktivitása, az adagolás módja, a kezelendő betegség súlyossága, a beteg kora, testtömege és általános egészségi állapota) függ. Az átlagos napi dózis felnőtteknél 0,5-1000 mg, előnyösen 20-200 mg (I) általános képletű vegyület, amely egy vagy több részletben adható be. Sürgősségi ellátás esetén egyszeri 10-1000 mg dózis alkalmazható.

A központi idegrendszerben a legfontosabb serkentő idegingerület átvivő anyag a glutamát. A glutamát hatásait többek között NMDA, AMPA és kainát típusú, ioncsatornához kapcsolt receptorok közvetítik. Az AMPA/kainát receptorok 2,3-benzodiazepin kémiai szerkezetű nem-kompetitív gátlói jelentős izomrelaxáns, neuroprotektív és görcsgátló hatással rendelkeznek és potenciálisan minden olyan betegség esetén (így például epilepszia, izomspaszticitással járó kórképek, különféle neurodegeneratív betegségek, stroke) alkalmazhatóak, ahol az AMPA/kainát receptorok gátlása kedvező hatású.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képlettel jellemezhető 2,3-benzodiazepinek nem-kompetitív AMPA antagonistá hatásának erőssége változatlan, de tartós adagolásuk során tapasztalt toxicitásuk elhanyagolható.

MÓDSZEREK:

„Spreading depression” teszt csirke retinán

A vizsgálatot Sheardown (1993) módszere szerint végeztük. A kísérletekhez 5-7 napos, azonosítatlan nemű kiscsirkék (Shaver redbrow) izolált szemserlegét használtuk. Az állatok szemét éteres altatásban enukleáltuk, majd a szemgolyó hátsó felét levágtuk, és tápoldatba helyeztük. A tápoldat összetétele: 100 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 1 mM CaCl₂, 30 mM NaCO₃, 10 mM D-glukóz, pH 7,3. 90 perc stabilizációs periódus után meghatároztuk az 5 µM S-AMPA-val kiváltott spreading depression (SD) latenciáját (szobahőmérsékleten).

Ezt tekintettük kontroll értéknek. Ezután a teszt-vegyülettel történő 30 perces inkubációt követően mértük az AMPA-val kiváltott latenciát a teszt-vegyület jelenlétében, majd 60 perces mosás múlva ellenőriztük a latencia idő kontroll szintre való visszatérését. A kontroll latencia 30 mp-es megnyújtása 100 %-os gátlásnak felelt meg.

Irodalom

Sheardown, M.J.: The triggering of spreading depression in the chicken retina: a pharmacological study. *Brain Research* 607, 189-194, (1993).

Maximális elektrosokk (MES) teszt egéren

Kísérleteinket Swinyard és munkatársai (1952) által leírtak alapján végeztük. 20-25 g testtömegű NMRI törzstenyészetből származó hím egereket (10 állat/csoport) intraperitoneálisan (ip.) kezeltük a vizsgálati anyaggal, 10 ml/kg térfogatban. 30 perc elteltével korneális elektródokon keresztül 50 Hz, 40 mA,

0,4 sec paraméterű áramütést alkalmazunk, majd azonnal figyeltük a tónusos (feszítő) görcs kialakulását. Pozitív reakciónak tekintettük azt, ha az egerek mindkét hátsó végtagjukat mereven kinyújtották (tónusos görcs) és negatívnak azt, ahol ez a folyamat elmaradt. Ezt követően számoltuk a tónusos görcsöt mutató állatok számát csoportonként. Az 50 %-os gátló dózist (ED_{50}) Litchfield és Wilcoxon módszere alapján (1949) határoztuk meg.

Irodalom

Litchfield, J. T., Wilcoxon, F.W.: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99-113 (1949); Swinyard, E.A., Brown, W.C., Goodman L.S.: Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. J. Pharmacol. 106, 319-330 (1952).

Toxicitási vizsgálat patkányban

A vizsgálatot nőstény Wistar patkányokon végeztük. A kezelést megelőző napon az állatokat a testsúlyuk alapján randomizálva csoportokba soroltuk (10 állat/csoport). Az egyes vegyületeket 0,4 %-os hidroxipropil-metil-cellulóz oldatban szuszpendáltuk (Methocell F4 M, Dow Chemical Company, USA) és gyomorszondán keresztül adagoltuk napi egyszeri alkalommal, 7 napon keresztül. A 8. és 9. példa szerinti, nem királis vegyületek napi dózisa 15 mg/kg volt.

A kontroll csoport állatait oldószerrel kezeltük. Az állatok testsúlyát naponta regisztráltuk. A testsúlygyarapodás a kiindulási és a kísérlet utolsó napján mért testsúlyok különbsége. A vegyületek toxicitását a testsúlygyarapodás elmaradása, illetve a negatív testsúlygyarapodás, azaz a testsúly csökkenése jelezte.

A kapott eredményeket az alábbi 1. Táblázatban tüntetjük fel.

1. Táblázat

Vegyület	SD, ED ₅₀ μM	MES, ED ₅₀ mg/kg ip.	BWG g
8.	2,5	4,1	9,9±3,1
9.	0,8	2,2	17,7±1,3
Kontroll	-	-	17,4±1,4

SD = spreading depression (csirke retina): az izolált csirke retinát fiziológias körülmények közé helyezve, optikai hullám regisztrálható, amelyet elektromos potenciálváltozás kísér. Kezelést követően az optikai hullám amplitúdója és a terjedés sebessége csökken.

MES = maximális elektrosokk (egér): az egeret árammal rázatva, görcs váltható ki, amely folyamatot a vizsgált vegyületek gátolnak.

BWG = body weight gain, testsúly-növekedés (tömegegységben kifejezve, átlag ± szórás).

A fenti eredményekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek a 2,3-benzodiazepin-származékok jellemző hatékonyságával *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok tanúsága szerint egyaránt rendelkeznek. Ugyanakkor a találmány szerinti vegyületek hétnapos, napi egyszeri kezelés során a vizsgált nőstény Wistar patkányok testsúlygyarapodását gyakorlatilag nem befolyásolták, azaz toxikus hatást nem mutattak. Ez azt jelenti, hogy az (I) általános képletű vegyületek erős, nem-kompetitív AMPA antagonistá hatást mutatnak, ugyanakkor azonban tartós adagolásuk során kialakuló toxicitásuk elhanyagolható.

A találmány szerinti vegyületek kedvezően alkalmazhatók olyan központi idegrendszeri megbetegedésekben, amelyekben a glutamáterg rendszer kóros működése és patofiziológias szerepe feltételezhető vagy bizonyított, ezért az

AMPA/kainát receptorok gátlása kívánatos. A találmány szerinti 2,3-benzodiazepin-származékok várhatóan hatékonyan alkalmazhatók olyan központi idegrendszeri kórképekben, amelyekben a terápiás hatás eléréséhez és/vagy fenntartásához az AMPA/kainát receptor gátló vegyületek tartós adagolása szükséges. Az (I) általános képletű vegyületek különösen az alábbi indikációkban alkalmazhatók: epilepszia, izomspaszticitással járó kórképek, stroke, agyi és gerincvelő sérüléssel járó balesetek, sclerosis multiplex, Guillain-Barre szindróma, motoneuron betegség (ALS), Parkinson kór, egyéb neurodegeneratív betegségek.

Találmányunk tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása gyógyászati hatóanyagként.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás AMPA/kainát receptor gátló vegyületek adagolásával kezelhető központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére oly módon, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját adunk be.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük, anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

1. példa3-Acetil-8-klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepin

1.5 g (4.6 mmol) 8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-5H-2,3-benzodiazepint 15 ml ecetsavanhidridben 130-140°C-os olajfürdőben 5 órán át keverünk. A reakcióelegyet kb. 200 g tört jégre öntjük, a kivált kristályokat kiszűrjük. A nyersterméket acetonitrilből átkristályosítjuk. Így 0.78 g (46 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 192-194°C-on olvad.

Elemanalízis: $C_{19}H_{16}ClN_3O_3$ (369.81)

Számított: C 61.71 %, H 4.36 %, N 11.36 %, Cl 9.59 %

Mért: C 60.02 %, H 4.53 %, N 11.08 %, Cl 9.71 %

IR (KBr) 1681, 1527, 1333; 1309

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (~s, , 1H), 7.50 (m, 2H), 7.20 (~s, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 169.00, 150.24, 145.85, 140.50, 137.83, 134.34, 133.95, 133.18, 131.37, 130.77, 130.31, 130.07, 128.95, 124.80, 123.70, 22.05, 19.48, 19.22.

2. példa8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepin

1.78 g (5.4 mmol) 8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-5H-2,3-benzodiazepint 18 ml propionsavanhidridben 130-140°C-os olajfürdőben 4 órán át keverünk. A reakcióelegyet kb. 100 g tört jégre öntjük, 1x50 ml, majd 2x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist 30 ml telített nátrium-karbonáttal, majd 3x30 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. A bepárlás után kapott mézsgát oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, s a nyersterméket etanolból átkristályosítjuk. Így 1.01 g (49 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 134-138°C-on olvad.

Elemanalízis: $C_{20}H_{18}ClN_3O_3$ (383.84)

Számított: C 62.58 %, H 4.73 %, N 10.95 %, Cl 9.24 %

Mért: C 62.06 %, H 4.76 %, N 10.85 %, Cl 9.14 %

IR (KBr) 1676, 1521, 1349.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.17 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 1.03 (m, 3H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 150.25, 140.53, 137.82, 134.38, 133.90, 133.18, 131.35, 130.74, 130.30, 129.98, 128.92, 124.80, 123.65, 123.04, 26.81, 19.49, 19.24, 8.61.

3. példa8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-
-fenilészter

15 g (45.7 mmol) 8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-5H-2,3-benzodiazepint 28.85 ml (228.5 mmol) klór-hangyasav-fenilészter és 6.34 ml (45.7 mmol) trietil-amin elegyében 3.5 órán át forraljuk. A reakcióelegyet 150 ml ciklohexánnal hígítjuk, az olajosan elkülönülő termékről az oldószert dekantáljuk, a maradékot diklór-metánban feloldjuk, telített nátrium-hidrogén-karbonáttal oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után a nyersterméket etanolból átkristályosítjuk. Így 11.86 g (58 %) sárga cím szerinti vegyületet kapunk, amely 188-190°C-on olvad.

Elemanalízis: $C_{24}H_{18}ClN_3O_4$ (447.877)

Számított: C 64.36 %, H 4.05 %, N 9.38 %, Cl 7.92 %

Mért: C 64.16 %, H 4.01 %, N 9.33 %, Cl 7.90 %

IR (KBr) 3440, 1730, 1333, 1209.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.98 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, 1H), 7.15-7.46 (m, 8H), 6.43 (q, $J=0.9$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (d, $J=1.2$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 166.99, 151.01, 150.89, 150.49, 144.91, 140.58, 137.55, 134.51, 134.37, 133.91, 131.73, 131.28, 130.23, 130.15, 129.38, 128.78, 125.75, 124.69, 123.61, 121.57, 20.27, 19.93.

4. példa8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-
-metil-amid

11.86 g (26.4 mmol) 8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-fenilésztert 43 ml metil-amin etanolos oldatával (~8M) szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A kivált kristályokat szűrjük, etanollal mossuk. Így 8.87 g (87 %) sárga cím szerinti vegyületet kapunk, amely 196-198 °C-on olvad.

Elemanalízis: $C_{19}H_{17}ClN_4O_3$ (384.821)

Számított: C 59.30 %, H 4.45 %, N 14.56 %, Cl 9.21 %

Mért: C 57.73 %, H 4.35 %, N 14.06 %, Cl 9.01 %

IR (KBr) 3383, 1670, 1515, 1344, 853.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.00 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=2.1$ Hz, 1H) 6.22 (s, 1H), 6.06 (bq, $J=4.3$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.24 (d, $J=0.9$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 166.55, 156.30, 150.18, 148.15, 140.89, 138.49, 135.02, 133.91, 133.65, 131.12, 131.01, 130.02, 129.65, 128.18, 124.83, 121.57, 26.91, 20.40, 19.78.

5. példa8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-
-ciklopropil-amid

2.07 g (4.6 mmol) 8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-fenilésztert 10 ml ciklopropil-aminban 10 órán át forraljuk. A kivált kristályokat kiszűrjük, a nyersterméket etanolból átkristályosítjuk. Így 1.12 g (59 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 221-223°C-on olvad.

Elemanalízis: $C_{21}H_{19}ClN_4O_3$ (410.867)

Számított: C 61.39 %, H 4.66 %, N 13.64 %, Cl 8.63 %

Mért: C 61.27 %, H 4.65 %, N 13.62 %, Cl 8.54 %

IR (KBr) 3404, 1675, 1516, 1344, 849.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=8.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.08 (bd, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 0.65 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 166.53, 156.16, 150.00, 147.66, 140.47, 138.45, 135.46, 134.16, 132.97, 130.93, 130.39, 129.98, 129.37, 129.14, 124.49, 121.91, 23.20, 19.44 (2C), 6.47.

6. példa3-Acetil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin

0.78 g (2.1 mmol) 3-acetil-8-klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepint 15 ml metanol és 15 ml diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk kb. 0.5 g nedves Raney-nikkel katalizátort és élénk keverés mellett 0.26 ml (5.25 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrátot. További 1 órás keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk és a maradékot 15 ml vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket etanolból átkristályosítjuk. Így 0.56 g (79 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 209-211 °C-on olvad.

Elemanalízis: $C_{19}H_{18}ClN_3O$ (339.83)

Számított: C 67.16 %, H 5.34 %, N 12.37 %, Cl 10.43 %

Mért: C 65.87 %, H 5.46 %, N 12.21 %, Cl 10.26 %

IR (KBr) 3388, 3344, 3236, 1646, 1388.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.60 (dd, $J_1=2.3$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.13 (~s, 1H), 6.95 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.55 (bs, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 171.00, 168.15, 150.08, 146.10, 137.84, 135.80, 131.89, 130.42, 130.32, 129.57, 129.47, 123.35, 122.82, 120.55, 113.09, 21.79, 18.94, 17.56.

7. példa1-(4-Amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepin

1.01 g (2.63 mmol) 8-klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepint 20 ml metanol és 5 ml diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk kb. 0.5 g nedves Raney-nikkel katalizátort és élénk keverés mellett 0.33 ml (6.57 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrátot. További 1 órás keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk és a maradékot 10 ml vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket etanólból átkristályosítjuk. Így 0.51 g (55 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 218-221°C-on olvad.

Elemanalízis: $C_{20}H_{20}ClN_3O$ (353.85)

Számított: C 67.89 %, H 5.70 %, N 11.87 %, Cl 10.02 %

Mért: C 66.72 %, H 5.82 %, N 11.55 %, Cl 9.88 %

IR (KBr) 3352, 1639, 1323.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.60 (dd, $J_1=2.3$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H) 6.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 6.58 (s, 1H), 5.56 (bs, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.16 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.98 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 171.26, 171.10, 150.11, 146.21, 137.86, 135.86, 131.85, 130.43, 130.32, 129.57, 129.47, 123.33, 122.85, 120.56, 113.07, 26.73, 18.97, 17.59, 8.77.

8. példa1-(4-Amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-
-metil-amid

10.89 g (28 mmol) 8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-metil-amidot 190 ml metanol és 95 ml diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk kb. 5.0 g nedves Raney-nikkel katalizátort és élénk keverés mellett 3.5 ml (70 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrátot. További 1 órás keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk és a maradékot 100 ml vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket etanolból átkristályosítjuk. Így 7.73 g (78 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 210-212°C-on olvad.

Elemanalízis: $C_{19}H_{19}ClN_4O$ (354.838)

Számított: C 64.31 %, H 5.40 %, N 15.79 %, Cl 9.99 %

Mért: C 63.99 %, H 5.33 %, N 15.69 %, Cl 9.97 %

IR (KBr) 3465, 3397, 3378, 1668, 1507, 1318.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (dd, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H) 6.64 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 6.21 (s, 1H), 6.04 (bq, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.93 (bs 2H) 2.94 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.24 (d, $J=1.0$ Hz, 3H). 2.18 (s, 3H),

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 169.67, 156.64, 147.72, 147.35, 138.52, 136.28, 131.79, 130.45, 130.30, 130.09, 129.49, 129.42, 125.98, 121.72, 121.60, 114.07, 26.78, 19.42, 17.28.

9. példa1-(4-Amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-
-ciklopropil-amid

1.38 g (3.35 mmol) 8-Klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-ciklopropil-amidot 28 ml metanol és 14 ml diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk kb. 1.0 g nedves Raney-nikkel katalizátort és élénk keverés mellett 0.42 ml (8.37 mmol) 98 %-os hidrazin-hidrátot. További 1 órás keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk és a maradékot 10 ml vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket etanolból átkristályosítjuk. Így 1.15 g (90 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 233-236°C-on olvad.

Elemanalízis: $C_{21}H_{21}ClN_4O$ (380.876)

Számított: C 66.22 %, H 5.56 %, N 14.71 %, Cl 9.31 %

Mért: C 66.16 %, H 5.60 %, N 14.78 %, Cl 9.27 %

IR (KBr) 3394, 3333, 1669, 1506.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.55 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, 1H), 6.75 (bd, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.47 (bs, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 0.60 (m, 4H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 168.73, 156.44, 149.69, 147.69, 138.49, 136.92, 132.08, 129.95, 129.78, 129.56, 129.14, 122.92, 121.47, 120.38, 112.96, 23.15, 19.07, 17.45, 6.42.

Szabadalmi igénypontok:**1. (I) általános képletű 8-klór-2,3-benzodiazepin-származékok**

(mely képletben

R jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport vagy -NH-R^1 általános képletű csoport, ahol

R^1 jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú cikloalkil-csoport)

és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

3. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R jelentése metil- vagy etil-csoport, és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R jelentése -NH-R^1 csoport és R^1 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

5. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése metil- vagy ciklopropil-csoport, és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti alábbi vegyületek:

1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-metil-amid;

1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-3-karbonsav-ciklopropil-amid;

3-acetil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin; és

3-propionil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek (mely képletben

R jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport vagy -NH-R^1 általános képletű csoport, ahol

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport)

és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik előállítására, **azzal jellemezve, hogy**


a) valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R jelentése a fent megadott) redukálunk; vagy

b) R helyén -NH-R^1 általános képletű csoportot (ahol R^1 jelentése a fent megadott) tartalmazó (I) általános képletű vegyületek - azaz (III) általános képletű vegyületek (ahol R^1 jelentése a fent megadott) - előállítása esetén, valamely (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben Y jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport vagy kilépő csoport) valamely (V) általános képletű aminnal reagáltatunk (ahol R^1 jelentése a fent megadott),


és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk.


8. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet (ahol R jelentése az 1. igénypontban megadott) vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és inert szilárd vagy folyékony hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat és kívánt esetben további gyógyászati hordozóanyagokat tartalmaz.
9. Eljárás a 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmények előállítására azzal jellemezve, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal és kívánt esetben további gyógyászati hatóanyagokkal összekeverünk és a keveréket galenikus készítménnyé alakítjuk.
10. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása gyógyászati hatóanyagként.
11. Eljárás AMPA-kainát receptor gátló vegyületek adagolásával kezelhető központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját adunk be.
12. (II) általános képletű vegyületek (mely képletben R jelentése az 1. igénypontban megadott).
13. (VIII) általános képletű vegyületek (mely képletben Y jelentése kilépő csoport).

14. Eljárás a 12. igénypont szerinti (II) általános képletű vegyületek előállítására (mely képletben R jelentése a 12. igénypontban megadott) **azzal jellemezve, hogy** a (VII) képletű vegyületet az Y csoport bevitelére képes reagenssel hozzuk reakcióba; majd a kapott (VIII) általános képletű vegyületet valamely (V) általános képletű aminnal reagáltatjuk.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT. 

(39)


dr. Orbán István
vezérigazgató


Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató



P0302449

8-KLÓR-2,3-BENZODIAZEPIN-SZÁRMAZÉKOK

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

A bejelentés napja: 2003. 08.04.

KIVONAT

Az (I) általános képletű 8-klór-2,3-benzodiazepin-származékok
(mely képletben

R jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport vagy $-NH-R^1$ általános képletű csoport, ahol

R^1 jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú cikloalkil-csoport)

és gyógyászatilag alkalmas sóik AMPA/kainát receptor gátló vegyületek adagolásával kezelhető központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére alkalmazhatók.

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre és sóikra, előállításukra, az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és e vegyületek gyógyászati készítmény előállítására történő felhasználására vonatkozik.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)



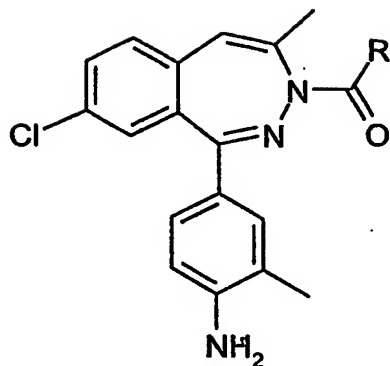
A handwritten signature in black ink, appearing to be "István Orbán".

dr. Orbán István
vezérigazgató

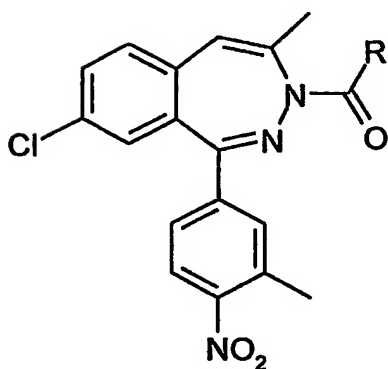
A handwritten signature in black ink, appearing to be "Gábor Blaskó".

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

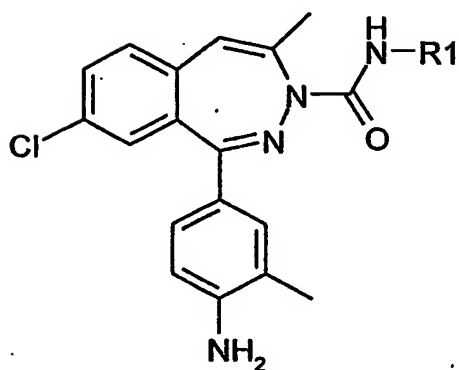
A large, stylized handwritten mark or signature in the bottom left corner of the page.



(I)



(II)



(III)

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

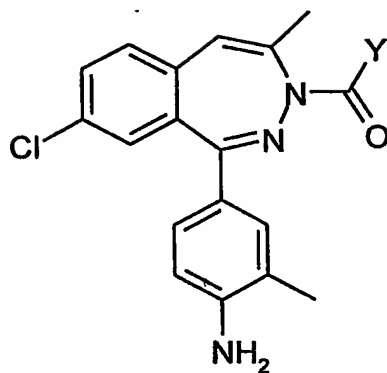
(39)



dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

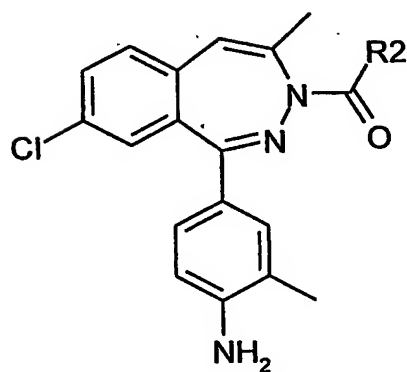
**NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**



(IV)

H₂N-R1

(V)



(VI)

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)



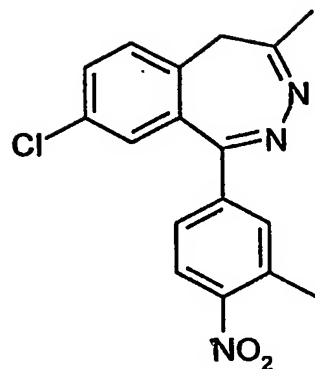
dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

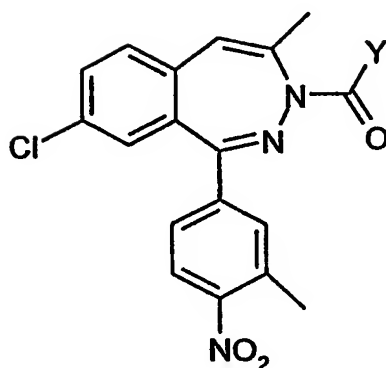
P0302449

3/3

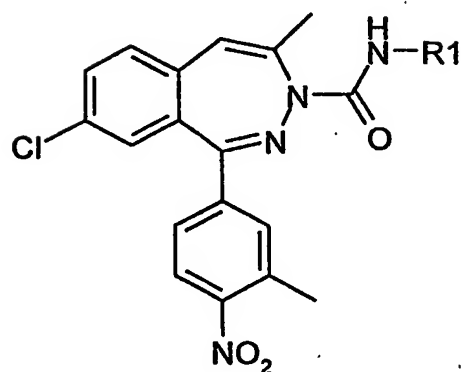
NYOMDAPÉLDÁNY MÁSOLATA



(VII)



(VIII)



(IX)

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)



dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató